

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 12 073.4

Anmeldetag:

18. März 2003

Anmelder/Inhaber:

Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid, dessen Verwendung als
Medikament sowie dieses enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

IPC:

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 09. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

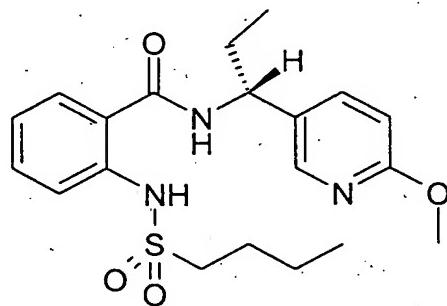
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Scholz".

Scholz

Beschreibung

- 5 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid, dessen
Verwendung als Medikament sowie dieses enthaltende pharmazeutische
Zubereitungen

Die Erfindung betrifft das 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-
10 propyl]-benzamid der Formel I, sowie dessen pharmazeutisch verträgliche Salze,
deren Herstellung und Verwendung, insbesondere in Arzneimitteln.



Die Verbindung der Formel I und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze können
15 das Auftreten von atrialen Arrhythmien reduzieren, ohne dass eine Wirkung auf die
Herzkammer oder andere Nebenwirkungen auftreten. Die erfindungsgemäße
Verbindung und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze sind daher besonders
geeignet als neuartiger antiarrhythmischer Wirkstoff, insbesondere zur Behandlung
und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, zum Beispiel Vorhof-Flimmern (atriale
20 Fibrillation, AF) oder Vorhof-Flattern (atriales Flattern).

Vorhof-Flimmern und Vorhof-Flattern sind die häufigsten, anhaltenden
Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig
zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnenschlag. AF betrifft ca. 1
25 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr
in den USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III
reduzieren die Wiederauftrittsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen

proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

- 5 Es wurde gezeigt, dass den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung
- 10 des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T. J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß
- 15 repolarisierender K^+ -Ströme, die über verschiedene K^+ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier" IK zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht: IK_r , IK_s und IK_{ur} .
- 20 Die meisten bekannten Klasse III-Antiarrhythmika (zum Beispiel Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal IK_r , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikels als auch im Vorhof nachweisen lässt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes"
- 25 bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B - 49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die IK_r -Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).
- 30 Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier IK_{ur} (=ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem Kv1.5-Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im

menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des IK_{UR} -Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von IK_r bzw. IK_s eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar.

5

- Im Gegensatz zu IK_r und IK_s , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der IK_{UR} zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde sollte bei Inhibierung des IK_{UR} -Stroms im Gegensatz zur Blockade von IK_r oder IK_s das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den
- 10 Ventrikel von vornherein ausgeschlossen sein. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of
- 15 human atrial and subepicardial ventricular myocytes“).

Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des IK_{UR} -Stroms bzw. Kv1.5-Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher jedoch nicht verfügbar.

- 20 Das in dieser Anmeldung beanspruchte Enantiomer 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid ist bisher nicht beschrieben. Das entsprechende Racemat ist in der Patentanmeldung WO 0288073 als Beispiel genannt. Die Verbindung der Formel I zeichnet sich durch überraschende Vorteile aus.

25

- Es wurde nun überraschend gefunden, dass die antiarrhythmische Wirkung in einem Modell am narkotisierten Schwein für das erfindungsgemäße 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I ausgezeichnet ist, während das entsprechende 1(S)-Enantiomer schwächer wirksam ist. Weiterhin wurde gefunden, dass die Verbindung der Formel I keinen Effekt auf das QTc-Intervall und keine negativ inotropen oder hämodynamischen Nebenwirkungen hat.

Die Versuche belegen, dass die Verbindung I als neuartiges Antiarrhythmikum mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil verwendet werden kann. Insbesondere eignet sich die Verbindung zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, zum Beispiel Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern. Die Verbindungen kann eingesetzt

5 werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus (Kardioversion). Darüber hinaus reduziert sie die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).

10 Die vorliegende Erfindung betrifft 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I, sowie dessen pharmazeutisch akzeptable Salze.

Da die Verbindung I einen basischen Pyridinrest enthält, kann sie auch in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochlorid, Phosphat, Sulfat, Methansulfonat, Acetat, Lactat, Maleinat, Fumarat, Malat, Gluconat usw. Die vorhandene Sulfonamidgruppierung ermöglicht außerdem die Bildung von Alkali- oder Erdalkalimetallsalzen, vorzugsweise dem Natrium- oder Kaliumsalz, oder Ammoniumsalzen, zum Beispiel Salzen mit organischen Aminen oder Aminosäuren. Die pharmazeutisch verträglichen Salze können aus der Verbindung der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionen- oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.

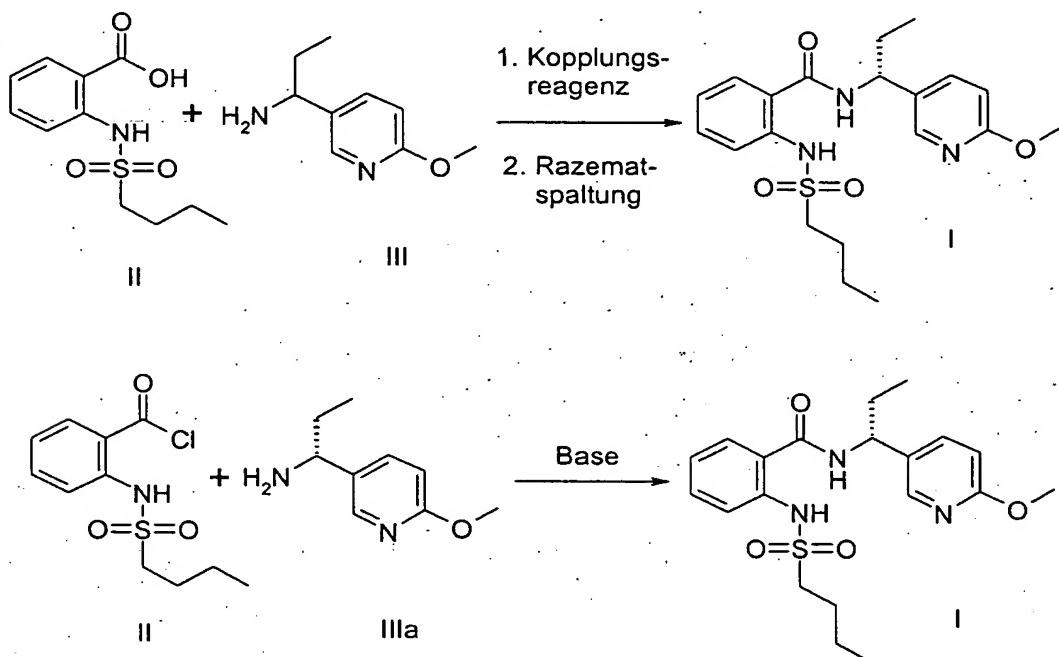
25 Bevorzugt ist die freie Verbindung 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I.

Die Verbindung der Formel I ist durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar, von denen zwei Darstellungsmöglichkeiten in Schema 1 skizziert sind. Die Kopplung der Sulfonylaminobenzoesäure der Formel II mit dem Amin der Formel III kann entweder direkt aus der Säure in Gegenwart eines üblichen Kopplungsreagenzes erfolgen, oder zum Beispiel aus einem aktivierten Säurederivat wie dem Säurechlorid. Bei Verwendung von racemischem 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-

propylamin der Formel III erfolgt die Spaltung in die Enantiomere auf der Endstufe, zum Beispiel durch chirale Chromatographie oder klassische Racematspaltung.

- Alternativ kann durch Verwendung von 1(R)-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin der Formel IIIa direkt das gewünschte Enantiomer erhalten werden. Die Darstellung der 5 Sulfonylaminobenzoësäure der Formel II erfolgt in dem Fachmann bekannter Weise aus den käuflich erhältlichen Substanzen Aminobenzoësäure und Butylsulfonylchlorid.

Schema 1:



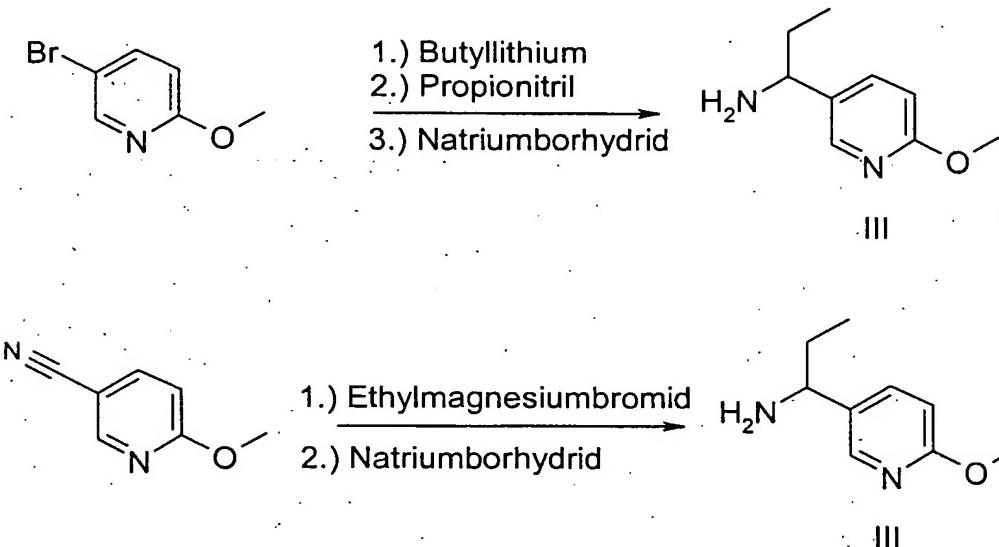
- 10
Zum Gegenstand dieser Anmeldung gehört ebenfalls die als Zwischenstufe eingesetzte Verbindung 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin der Formel III, sowie deren Enantiomere, insbesondere das 1(R)-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin der Formel IIIa, und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen, zum Beispiel von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid.
15

- 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin der Formel III ist durch unterschiedliche chemische Verfahren aus käuflich erwerblichen Verbindungen herstellbar, von denen zwei Darstellungsmöglichkeiten als Beispiele in Schema 2 skizziert sind. Zum einen kann 5-Brom-2-methoxypyridin zunächst mit Butyllithium metalliert, dann mit

Propionitril umgesetzt und anschließend mit Natriumborhydrid zur Verbindung der Formel III reduziert werden. Alternativ kann 3-Cyan-6-methoxypyridin mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt und anschließend mit Natriumborhydrid reduziert werden. Die Spaltung in die Enantiomere kann durch gängige Methoden, wie zum

- 5 Beispiel Chromatographie an einer chiralen Phase, klassische Racematspaltung mit Hilfe einer chiralen Säure oder durch enzymatische Methoden erfolgen.

Schema 2:



10

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verbindung

- 15 der Formel I und ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, von supraventrikulären Arrhythmien, von atrialer Fibrillation und/oder atrialem Flattern und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische

- 20 Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch

verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in dem Fachmann bekannter Weise erfolgen. Dazu wird die Verbindung der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn

- 5 gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I und/oder ihre

- 10 physiologisch verträglichen Salze enthalten, können zum Beispiel oral, parenteral, z. B intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, zum Beispiel dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

- 15 Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur
20 Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

Die Verbindung der Formel I kann zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-

- 25 kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislauferkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in Frage, wie beispielsweise IK_S - oder IK_r -Kanalblocker, zum Beispiel Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril),

- 30 Angiotensin-Antagonisten sowie K^+ -Kanalaktivatoren, sowie alpha-Rezeptorblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie Na^+/H^+ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie zum Beispiel Digitalisglykoside, oder Diuretika.

Für eine orale Anwendungsform wird die aktive Verbindung mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige

- 5 Lösungen. Als inerte Träger können zum Beispiel Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie
- 10 Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische Lösungen kommen zum Beispiel Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind zum Beispiel Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.
- 15 Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Applikation wird die aktive Verbindung, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch Lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate
- 20 zum Beispiel zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, zum Beispiel Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.
- 25 Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet zum Beispiel Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffs der Formel I oder seiner physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder
- 30 Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung aber auch von Art und Stärke der

- 5 zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder chronisch therapiert oder Prophylaxe betrieben wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht,
10 bevorzugt 0.1 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, zum Beispiel
15 durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

Experimenteller Teil

Herstellung von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-
20 benzamid

a) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-benzoësäure

Zu einer Suspension von 20 g (146 mmol) 2-Aminobenzoësäure in 250 ml Wasser
25 wurden 20 g (188 mmol) Natriumcarbonat zugefügt. Anschließend wurden 11,4 g
(72,8 mmol) Butylsulfonylchlorid zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 2
Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit konzentrierter Salzsäure
angesäuert, 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene Produkt
abgesaugt. Nach Trocknen im Vakuum erhielt man 9,6 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-
30 benzoësäure.

b) 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin

Methode 1

Zu einer Lösung von 10,2 ml n-Butyllithium (2,5 M Lösung in Hexan; 25,5 mmol) in 50 ml Diethylether wurden bei -70°C 3 ml (23,2 mmol) 5-Brom-2-methoxypyridin zugegeben. Nach 10 min wurden 1,4 ml (19,5 mmol) Propionitril zugegeben. Nach 2

5 Stunden bei -70°C wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurden 2,2 g Natriumsulfat Dekahydrat zugesetzt und 1 Stunde Röhren gelassen. Nach anschließender Zugabe von 5 g Magnesiumsulfat wurde nach kurzem Röhren von den Salzen abfiltriert und das Filtrat wurde eingeengt. Der Rückstand wurde in 70 ml Methanol gelöst und bei 0°C wurden 1,1 g

10 (28 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach Röhren über Nacht, wurde die Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 gestellt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser versetzt und einmal mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Natriumhydrogencarbonat gesättigt, im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit

15 Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der Essigesterextrakte wurden 1,4 g racemisches 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin erhalten.

Die Trennung der Enantiomere erfolgte durch präparative HPLC auf einer Chiralpak ADH Säule (250x4,6 mm); Eluent: Heptan / Ethanol / Methanol 50:1:1 mit 0,1% Diethylamin; Temperatur: 30°C ; Flußrate 1ml /min.

Als erstes wurden bei einer Retentionszeit von 18,4 min 0,45 g 1(S)-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin eluiert. Anschließend wurden bei einer Retentionszeit von 21,0 min 0,42 g 1(R)-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin erhalten.

25 Methode 2

Zu einer Lösung von 20 g (150 mmol) 6-Methoxynicotinonitril und 0,62 g (3,3 mmol) Kupfer(I)-iodid in 125 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei 0°C unter Argon 170 ml (170 mmol) einer 1 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran in 30 Minuten zugetropft. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen gelassen und noch 3 h gerührt. Anschließend wurden bei 5 – 10°C 200 ml Methanol zugetropft und dann 11,3 g (299 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur wurden 300 ml Wasser zugegeben und es wurde 3mal mit je 250 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet,

anschließend eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhielt 5,5 g racemisches 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin.

- c) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und
 5 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(S)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid

Methode 1

Zu einer Lösung von 8,0 g (31,1 mmol) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-benzoësäure in 250 ml Tetrahydrofuran wurden 4,4 g (32,7 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 6,3 g (32,7 mmol) N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid zugefügt und die Reaktionsmischung wurde 90 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von 5,4 g (32,7 mmol) racemisches 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin in 20 ml

Tetrahydrofuran zugetropft und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 250 ml Wasser versetzt und mit 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die

15 organische Phase wurde 5mal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhielt 9,0 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid.

20 Die Trennung der Enantiomere erfolgte durch präparative HPLC auf einer Chiralpak ADH Säule (250x4,6 mm); Eluent: Heptan / Ethanol / Methanol 10:1:1; Temperatur: 30°C; Flußrate: 1ml /min.

Als erstes wurden bei einer Retentionszeit von 5,9 min 4,0 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid eluiert. Nach einer

25 Mischfraktion wurden bei einer Retentionszeit von 7,2 min 3,0 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(S)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid erhalten.

Methode 2

Aus 0,41 g (2,46 mmol) 1(R)-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin und 0,64 g (2,47

30 mmol) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-benzoësäure wurden durch Kopplung in Gegenwart von 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid analog Methode 1 0,9 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid erhalten.

d) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid

2 g des nach Methode 1 oder Methode 2 erhaltenen 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamids wurden in 9 ml Isopropanol in der

5 Hitze gelöst, dann wurden 8 ml warmes Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht langsam abkühlen gelassen. Nach Absaugen bei 0°C wurden 1,5 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid als farblose nadelförmige Kristalle erhalten; Schmelzpunkt 97°C.

Aus geeigneten Einkristallen wurde die absolute Konfiguration durch

10 Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

 Pharmakologische Untersuchungen

Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in Xenopus Oozyten exprimiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus Xenopus laevis isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten *in vitro* synthetisierte Kv1.5 kodierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADIstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid:

IC₅₀ = 2,4 µM

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I:

5 IC₅₀ = 10 µM

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(S)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid:

IC₅₀ = 2,4 µM

Untersuchung der Refraktärzeit und der linksatrialen Vulnerabilität am Schwein

10

Die beiden Enantiomere 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I und 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(S)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid wurden am Vorhof des narkotisierten Schweines auf Verlängerung der Refraktärzeit und antiarrhythmische Wirksamkeit untersucht und

15 verglichen. Dabei wurde die Refraktärzeit des linken Vorhofs ermittelt und die antiarrhythmische Wirksamkeit erfasst wie in der Literatur beschrieben (Knobloch et al. 2002. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 366; 482-487). Die antiarrhythmische Wirkung bezieht sich hierbei auf die Hemmung des Auftretens von Episoden von Arrhythmien, die durch einen vorzeitig gesetzten Extrastimulus (S2) im

20 linken Vorhof ausgelöst werden (= linksatriale Vulnerabilität).

In Tabelle 1 ist ein Vergleich der Wirkung von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I und 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(S)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid auf die Refraktärzeit des linken Vorhofs und antiarrhythmischen Wirksamkeit am narkotisierten Schwein nach einer

25 Bolusgabe von 3mg/kg dargestellt. Die Refraktärzeit-Werte sind in Prozent der basalen Werte 10 Minuten nach Injektion angegeben. Mittelwerte für die Refraktärzeiten sind aus drei Frequenzen (150, 200 und 250/min) dargestellt. Aus den in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnissen erkennt man, dass das R-Enantiomer eine deutlich stärkere Verlängerung der Refraktärzeit verursacht als das S-Enantiomer. Die ausgelösten Arrhythmien konnten durch das R-Enantiomer zu 73,9% verhindert werden, während bei Verwendung des S-Enantiomeren das Auftreten von Arrhythmien nur zu 27% gehemmt war.

Tabelle 1:

	S-Enantiomer		R-Enantiomer	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
% Zunahme der Refraktärzeit	8,8%	3,4%	19%	4%
% Hemmung der Arrhythmien	27,3%	2,4%	73,9%	11%
	n=4		n=6	

Durch wiederholte Messung nach Substanzgabe lässt sich in dieser Versuchsanordnung auch die Wirkdauer einer Substanz auf die Refraktärzeit

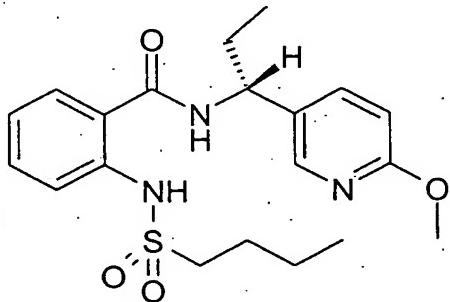
- 5 bestimmen. Das R-Enantiomer wurde in einer Dosis von 1mg/kg über 100 Minuten intravenös infundiert und die pharmakologische Wirkung über 280 Minuten bestimmt.
- Wie in Fig. 1 dargestellt führte 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid zu einer langanhaltenden Wirkung auf die linksatriale Refraktärzeit, die auch 180 Minuten nach Beendigung der Infusion unverändert
- 10 fortbestand.

In der Zeichnung wurden folgende Beschriftungen und Kennzeichnungen vorgenommen:

- Fig.1: Wirkdauer auf die Refraktärzeit des linken Vorhofs von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid, 1 mg/kg als Infusion über 100 Minuten intravenös
- Y-Achse: % der basalen Refraktärzeit
- X-Achse: Zeit in Minuten
- 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid
- 20 Kontrolle ohne Wirksubstanz

Patentansprüche

- 5 1. 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I und seine physiologisch verträglichen Salze.



- 10 2. 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid nach Anspruch 1.

15 3. 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und/oder seine physiologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1 und/oder 2 zur Verwendung als Medikament.

4. Verwendung von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und/oder seine physiologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1 und/oder 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, von supraventrikulären Arrhythmien, von atrialer Fibrillation und/oder atrialem Flattern.

5. Pharmazeutische Zubereitung für die humane oder veterinäre Anwendung enthaltend eine wirksame Menge von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I und/oder seine physiologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1 und/oder 2, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

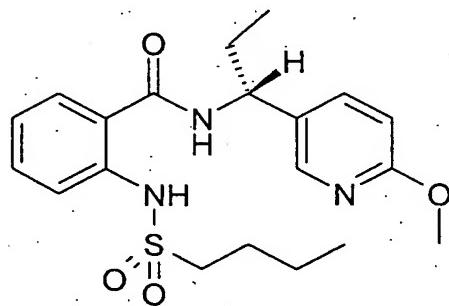
6. Pharmazeutische Zubereitung für die humane oder veterinäre Anwendung
enthaltend eine wirksame Menge von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-
pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid der Formel I und/oder seine physiologisch
verträglichen Salze nach Anspruch 1 und/oder 2, zusammen mit pharmazeutisch
5 annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder
mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.

7. 1(R)-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin
- 10 8. Verwendung von 1(R)-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin als Zwischenprodukt
zur Herstellung von 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-
propyl]-benzamid und/oder seinen physiologisch verträglichen Salzen.

Zusammenfassung

- 5 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid, dessen
Verwendung als Medikament sowie dieses enthaltende pharmazeutische
Zubereitungen

Die Erfindung betrifft 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-
10 propyl]-benzamid der Formel I, sowie dessen pharmazeutisch akzeptable Salze,
deren Herstellung und Verwendung, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe
von Vorhof-Arrhythmien, zum Beispiel Vorhof-Flimmern (atriale Fibrillation) oder
Vorhof-Flattern (atriales Flattern).



15

Fig. 1